

## 総 説

### 睡眠・サーカディアンリズム機構から見た血圧調節

勢 井 宏 義

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部情報統合医学講座統合生理学分野

(平成19年9月28日受付)

(平成19年10月11日受理)

#### はじめに

近年、高血圧症に関して「仮面高血圧」と称される症状に注目が集まっている<sup>1)</sup>。病院の外来などで検査したときには正常範囲内であるのに、1日を通して観察してみると高血圧の時間帯が存在する場合を言う。例えば、早朝覚醒時に一過性に血圧が上昇する早朝高血圧や、本来なら睡眠によって低下する夜間に血圧下がらない、あるいは逆に上昇する夜間高血圧などがある。早朝高血圧や夜間高血圧を示す患者は、通常の高血圧の患者に比べて、心臓・脳血管障害の危険率が高いという報告もされている<sup>2)</sup>。そのため、臨床現場では、就寝前に飲む降圧薬として長時間作用型を用いることが多くなっている。降圧薬の効果を早朝まで維持させ、夜間高血圧や早朝高血圧を抑えようとするものである。

夜間や早朝は、昼間の活動期と比較すれば、安静期であり、血圧などに影響する交感神経活動は低い状態にあると考えられる<sup>3)</sup>。逆に、交感神経活動が低下しなければ入眠できない。そのように安静でなければいけない時期にどうして高血圧になるのだろうか？

血圧や心拍数など、循環調節は睡眠によって大きく影響を受ける<sup>4)</sup>。一方、血圧が高くなる時間帯は生物時計によって睡眠機構とは独立した調節も受けている<sup>5,6)</sup>。本総説では、われわれがマウスを使って観察してきたデータを基に、睡眠と血圧調節、また、サーカディアンリズムと血圧調節の両面から、早朝・夜間高血圧の病態メカニズムについて考察したい。

#### 1. 睡眠と血圧

睡眠には大きく分けてノンレム睡眠とレム睡眠がある。就寝後、まずノンレム睡眠に入る。ノンレム睡眠は脳波

の特徴からステージⅠからⅣまで分類されている(図1)。ノンレム睡眠ステージⅢおよびⅣは脳波のデルタ波の出現を特徴としており、近年、その重要性が注目されている。デルタ波は年齢とともに減少する。高齢者ではステージⅢおよびⅣがほとんど出現しない。ぐっすり眠れないというのは、このデルタ波の減少と一致する。夜更かしや徹夜などで、強制的に睡眠が削られた場合、次の睡眠は、長くなるのではなく、デルタ波の強さが増す。すなわち、睡眠機構は、デルタ波で表現される脳内現象をある一定レベルに保とうとしている。これを睡眠のホメオスタシスと呼ぶ<sup>7)</sup>。デルタ波の発生メカニズムについてはほとんど解明されていないが、最新の研究結果から、脳神経におけるシナプスの可塑性や酸化ストレスに関連する物質と密接に連動していることが分かってきている<sup>8-10)</sup>。一方、レム睡眠は、①覚醒に近い脳波、②急速眼球運動、③筋活動の停止、の3つを特徴とするステ

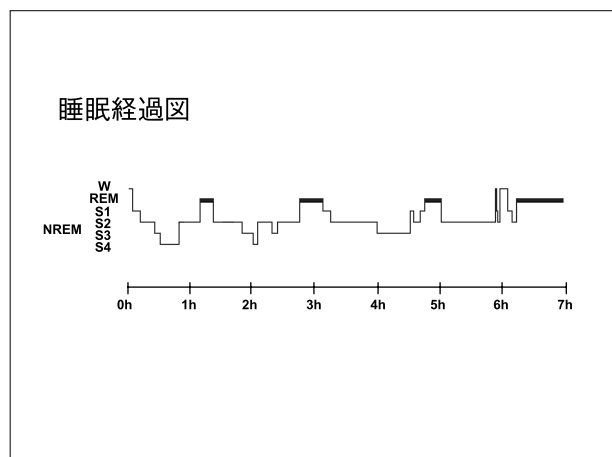


図1. 睡眠経過図。W：覚醒，NREM：ノンレム睡眠，S1～S4：ノンレム睡眠の各ステージ，REM：レム睡眠。横軸は就寝からの時間

ジで、映像を伴う夢をみるステージとしてもよく知られている。このレム睡眠のもう一つの特徴は自律神経系の乱れにある<sup>4)</sup>。ヒトにおいても、マウスなど実験動物においても、レム睡眠に入ると血圧は大きく変動し無呼吸も発生する。血圧や呼吸など、ほぼ一定値を維持するノンレム睡眠期とは対照的である（図2）。

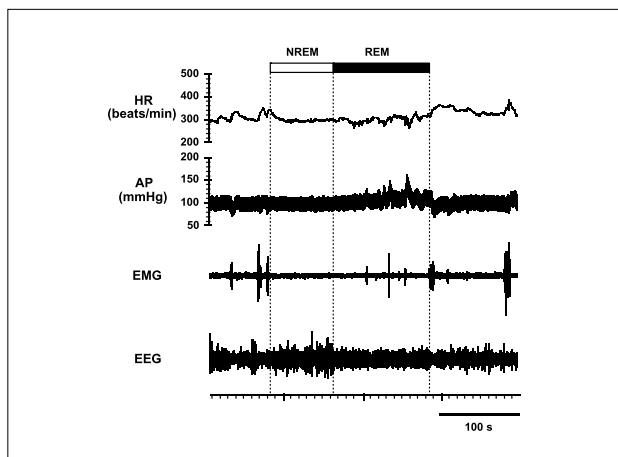


図2．マウスの脳波（EEG）、筋電図（EMG）、血圧（AP）、心拍数（HR）。ノンレム睡眠期（NREM）の血圧・心拍数の安定性とレム睡眠期（REM）の大きな変動に注目。

睡眠時無呼吸症候群は、睡眠障害として最も多い疾患の一つである。睡眠中に上気道が閉塞することによって発生する閉塞性睡眠時無呼吸症が圧倒的に多い。この無呼吸の発生は、ノンレム睡眠ステージⅠやⅡに多いといわれているが、レム睡眠の無呼吸は持続時間が長く、問題となる酸素飽和度の低下も他のステージに比較して大きい。夜間において血圧を上昇させる要因として、この無呼吸は候補の一つと考えられる<sup>11)</sup>。そこで、われわれは、マウスで見られるレム睡眠期の血圧変動と呼吸運動との関連性について観察した。

マウスのレム睡眠期では、ヒトと同様に、一回換気量の低下、呼吸回数の増加と乱れが観察された。そして、無呼吸も観察された（図3）。血圧は、無呼吸に連動して大きく上昇するが、平均すると、無呼吸の開始時点より2秒ほど遅れて上昇していた（図4）。また、炭酸脱水酵素の阻害薬であり呼吸賦活剤であるアセタゾラミドの慢性投与によって、レム睡眠期の呼吸回数が増加し、逆に、血圧上昇が抑制された（図5）。さらに、外気の酸素濃度を50%に増加させると、レム睡眠期の呼吸回数

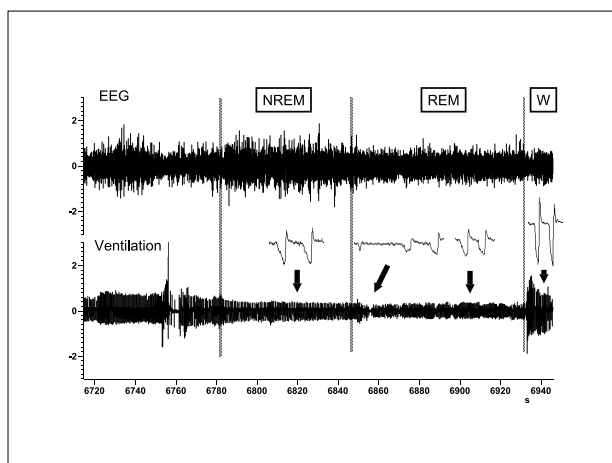


図3．マウスの脳波と呼吸運動。ノンレム睡眠期に入る時点で、post-sighと呼ばれる無呼吸が発生している（6760付近）。また、レム睡眠期（REM）にも無呼吸が発生している（6860付近）。

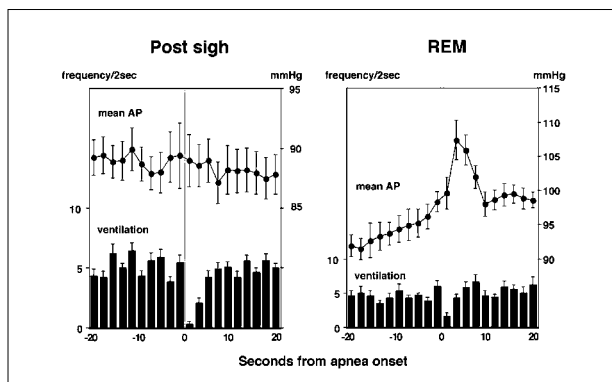


図4．無呼吸の開始時点揃えて血圧を平均した図。post-sighの無呼吸では血圧は変動していないが、レム睡眠期（REM）の無呼吸では、約2秒遅れて血圧が急峻に上昇している。

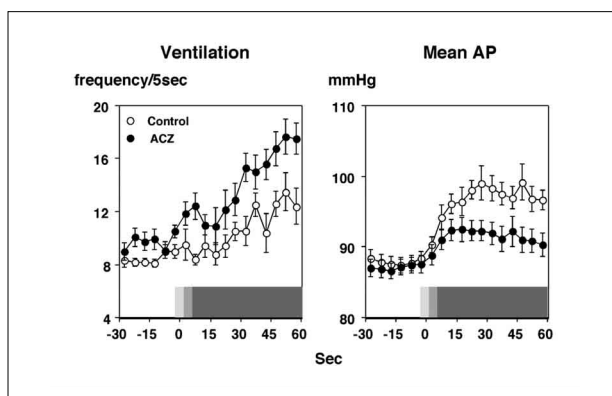


図5．慢性的にアセタゾラミドを投与した際のノンレム睡眠からレム睡眠に移行する期間における呼吸回数と血圧の変動。対照群（白丸）に比較して投与群（ACZ：黒丸）では、レム睡眠期の呼吸回数が増加し血圧上昇が抑えられている。

が減少し血圧上昇は大きくなった（図6）。酸素濃度の上昇は、末梢の化学受容体を刺激し呼吸運動を抑制させる。アセタゾラミドの結果とあわせて考えると、レム睡眠期では、換気不全の状態にあり、脳内の $\text{CO}_2$ が上昇し、中枢の化学受容体を介した反応性の血圧上昇が起こるのではないかと仮説できる。

ノンレム睡眠は睡眠の前半に優位で、逆に、レム睡眠は後半に優位である。朝方はレム睡眠が睡眠時間のほとんどを占める。レム睡眠期の換気不全、それに伴う血圧上昇が、夜間や早朝の高血圧に関連している可能性が考えられる。

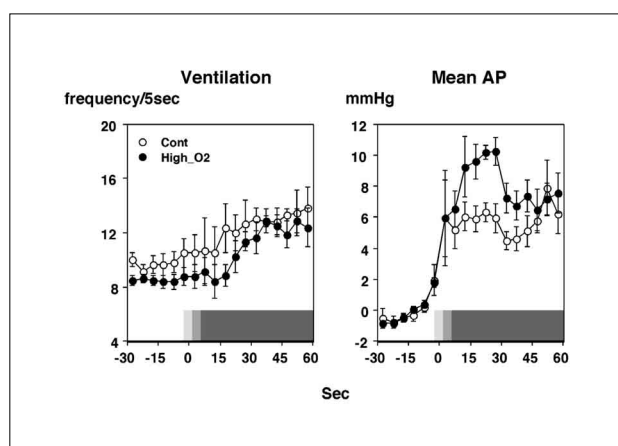


図6．外気の酸素濃度を50%にした際のノンレム睡眠からレム睡眠に移行する期間における呼吸回数と血圧の変動。対照群（白丸）に比較して高酸素群（High\_O2：黒丸）では、レム睡眠期の呼吸回数が減少し血圧上昇が大きくなっている。

## 2. サーカディアンリズムと血圧

血圧も含め、われわれの生体機能は1日周期のリズムを持っており、太陽光や時計など時刻情報が無くても、約1日の周期で活動できる。これは、生物時計と呼ばれる体内の振動体によってすべての生体機能が調節されているためである（図7）。この約1日周期のリズムはサーカディアンリズムと呼ばれ、脳・視床下部の視交叉上核にその時計が存在している。夜間・早朝高血圧は、このサーカディアンリズム機構と関係があるだろうか？

近年、生物時計に関わる分子生物学的研究の発展はめまぐるしく、いわゆる時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群も特定されてきている（図8）<sup>12)</sup>。コアとなる遺伝子には、

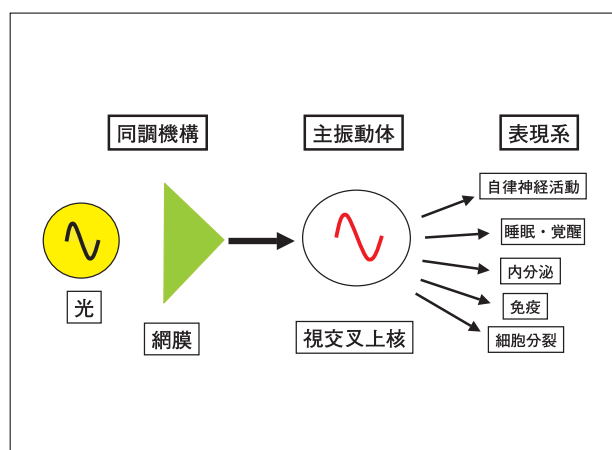


図7．サーカディアンシステム。振動体（生物時計）は視床下部の視交叉上核にあり、網膜から受ける光情報によって、環境の光周期に同調している。生体機能のほとんどが生物時計の支配下にある。

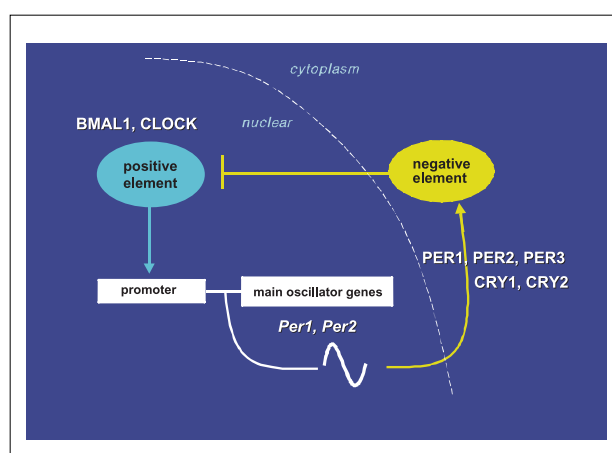


図8．生物時計の振動を司る時計遺伝子群と、それらによる転写・翻訳のフィードバックループ。

*clock*, *BMAL 1*, *per 1*, *per 2*, *per 3*, *cry 1*, *cry 2* などが存在する。*CLOCK*・*BMAL1*の2量体が*PER1*, *PER2*の転写・翻訳を促進する。*PER1*, *PER2*は*CRY1*, *CRY2*などと多量体を形成し、核内に輸送される。この多量体は核内において*CLOCK*・*BMAL1*の作用を抑制する。この転写・翻訳のフィードバックループによって、24時間スケールの振動が形成されと考えられている。われわれは、*clock* 遺伝子変異マウスを用いて、*clock* 遺伝子と血圧調節との関連について観察を行った。

*clock* 遺伝子変異マウスと野生型マウスにおいて、テ

レメトリ装置を用いた血圧測定を行った(図9)。野生型マウスでは、血圧・心拍数ともに、暗期に高く明期に低いという明瞭なサーカディアンリズムを示した。マウスは夜行性であるので、昼行性のヒトとは明暗逆のリズムである。一方、*clock* 遺伝子変異マウスでは、この血圧・心拍数のサーカディアンリズムが平坦化しており、血圧では下がるべき明期において下がりきらず、心拍数では上がるべき暗期において上がりきらなかった。明期はマウスにとって安静期であるので、*clock* 遺伝子変異マウスで見られる血圧の変動は、ヒトにおける夜間高血圧、あるいは、non-dipping 型血圧リズムに相当すると考えられる(図10)。この血圧・心拍数の違いは何に起因しているのか? 体液調節機構での差異を想定し、まず、

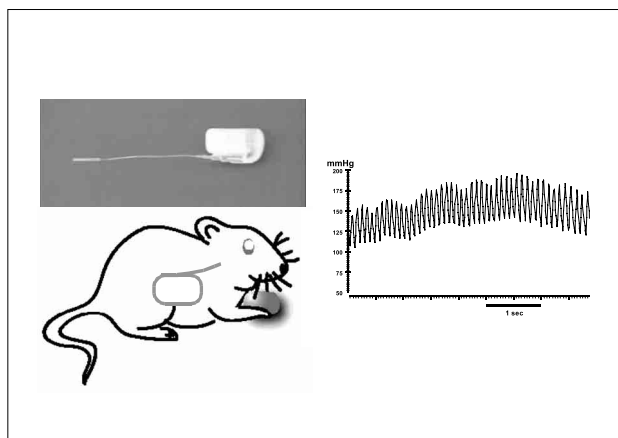


図9. テレメトリ送信器(写真)を用いた血圧測定。

副腎摘出実験を行なった。その結果、副腎を摘出すると、血圧・心拍数における2群の差異は消失した(図11)。この結果から、ミネラルコルチコイドの関与を仮説し、コルチコステロンとアルドステロンの血中濃度を定量した。すると、仮説とは異なり、アルドステロンは一日を通して、*clock* 遺伝子変異マウスの方が低値を示した(図12)。そこで、下垂体バゾプレッシン濃度を測定したところ、変異マウスの方が高値を示した(図13)。これらのことから、*clock* 遺伝子の変異によって、下垂体からのバゾプレッシン放出が増加し、血液・体液量が増加する。その結果、血圧が上昇し心拍数が減少する。一方、ネガティブフィードバックによって副腎のアルドステロン分泌は抑制される。このように仮説される。

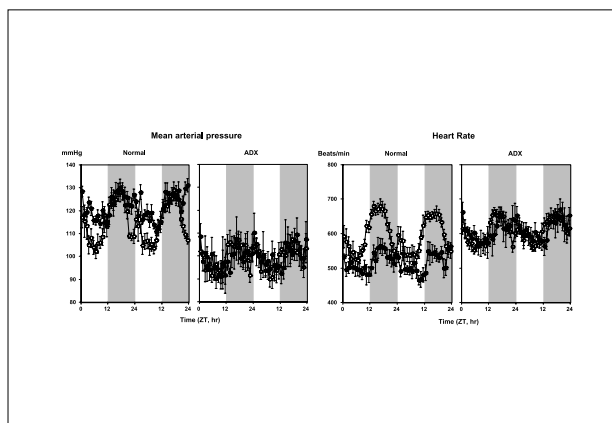


図11. 副腎摘出(ADX)による、野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)における血圧・心拍数のサーカディアンリズムへの影響。摘出前に見られた2群の差がなくなっている。

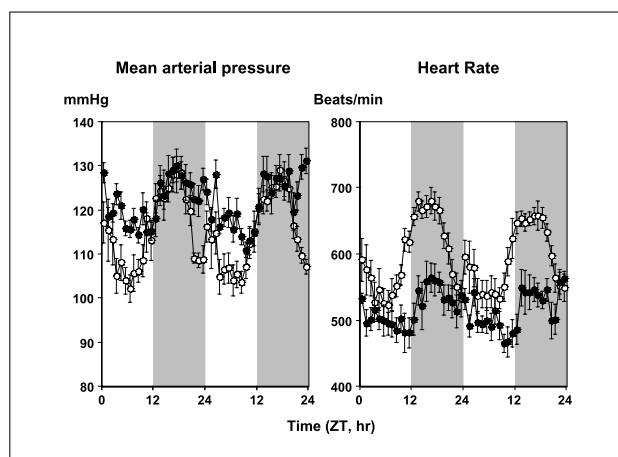


図10. 野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)における、血圧と心拍数のサーカディアンリズム。グレーの帯部分が暗期。

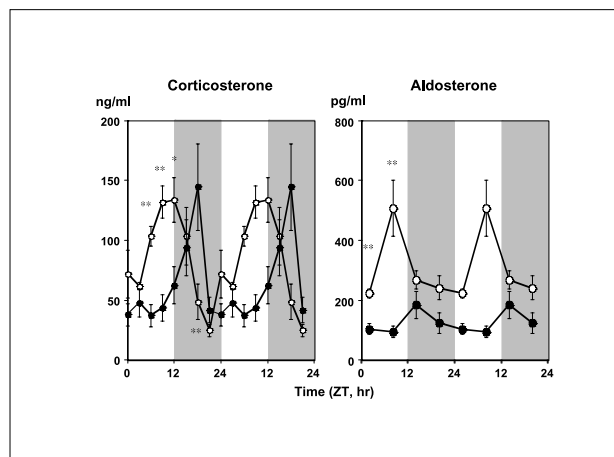


図12. 野生型(白丸)と*clock* 遺伝子変異マウス(黒丸)におけるコルチコステロンおよびアルドステロンの分泌リズム。

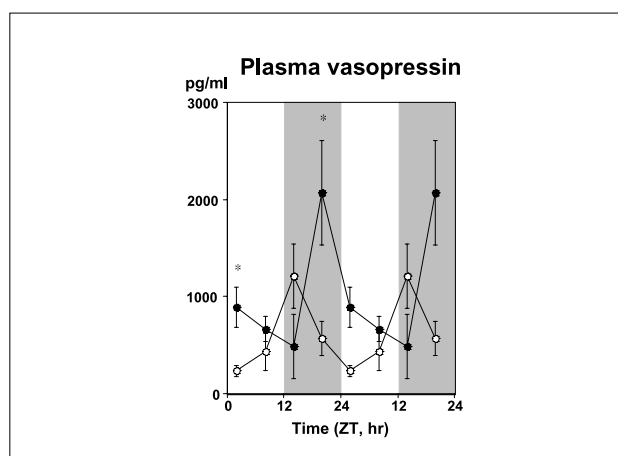


図13. 血中バゾプレッシン濃度の野生型（白丸）と clock 遺伝子変異マウス（黒丸）における比較。

### 3. 展望

本総説では、睡眠およびサーカディアンリズムが「仮面高血圧」に関与する可能性について、マウスを使った実験を基に、レム睡眠期の自律神経系、特に呼吸機能の乱れと血圧の関連、また、時計遺伝子の一つ、*clock* の変異と体液調節との関連を挙げた。しかしながら、これらは血圧調節のほんの一面を見たに過ぎない。ノンレム睡眠期に発生する無呼吸の影響、線溶系や凝固系との関連、他の時計遺伝子の関与など、今後検討していく必要がある。睡眠時の循環調節を見るためには、モデル動物がまず眠る必要がある。また、循環のサーカディアンリズムを見るためには、血圧などを長時間記録する必要がある。このような、生理学的慢性実験を行なう研究者は、分子生物学などの隆盛によって、極めて少なくなっている。しかしながら、表現系の記録は、例えば、血圧の差を見出しその病態を解明していく実験ではスタートであり、遺伝子操作したモデル動物での血圧変化を観察する実験ではゴールでもある。よりストレスの少ない記録法を開発していきながら、生理学的慢性実験は今後も重要な役割を担い続けると信じている。

### 文 献

1) 朝日新聞, 平成19年2月19日朝刊10ページ

- 2) Gosse, P., Schumacher, H.: Early morning blood pressure surge. *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich), **8**(8) : 584-9, 2006.
- 3) Parmeggiani, P. L. : Physiologic Regulation in Sleep. In : *Principles and Practice of Sleep Medicine* 4<sup>th</sup> ed, (Kryger MH, Roth T, & Dement WC, eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp. 185-191
- 4) Sei, H., Morita, Y. : Why does arterial blood pressure rise actively during REM sleep? *J. Med. Invest.*, **46** (1-2) : 11-7, 1999.
- 5) Curtis, A. M., Cheng, Y., Kapoor, S., Reilly, D., *et al.* : Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **104**(9) : 3450-5, 2007.
- 6) Swoap, S. J., Weinshenker, D., Palmiter, R. D., Garber, G.: Dbh (-/-) mice are hypotensive, have altered circadian rhythms, and have abnormal responses to dieting and stress. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **286**(1) : R108-13, 2004.
- 7) Achermann, P., Borbely, A. A. : Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.*, **8** : S683-93, 2003.
- 8) Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., *et al.* : Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat. Neurosci.*, **9**(9) : 1169-76, 2006.
- 9) Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Tononi, G. : Local sleep and learning. *Nature*, **430**(6995) : 78-81, 2004.
- 10) Ikeda, M., Ikeda-Sagara, M., Okada, T., Clement, P., *et al.* : Brain oxidation is an initial process in sleep induction. *Neuroscience*, **130**(4) : 1029-40, 2005.
- 11) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W.C., *et al.* : Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **42** : 1206-1252, 2003.
- 12) Reppert, S. M., Weaver, D. R. : Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, **418**(6901) : 935-41, 2002.

## *Blood pressure control by sleep and circadian mechanism*

*Hiroyoshi Sei*

*Department of Integrated Physiology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Morning surge and/or non-dipping type of hypertension have lately attracted considerable attention, because it has greater risk for cardio-or cerebro-vascular accident. Both sleep and circadian mechanisms have important roles on the blood pressure (BP) control. Our works on the control of BP by sleep or circadian system are summarized in this review.

During REM sleep, even in mice, sleep apnea frequently occurs and BP shows large fluctuation with spontaneous surges. The apnea is followed by a surge of BP. Acetazolamide, carbonic anhydrase inhibitors, increases the frequency of ventilation and suppresses the increase of BP during REM sleep. Moderate hyperoxia (50% O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>balance) causes the decrease of ventilation frequency and augments the increase of BP during REM sleep. These data suggest that, during REM sleep, hypercapnea caused by the impaired ventilation may occur, which induces the increase of BP via central chemoreceptor reflex.

*Clock* is one of the main circadian-related genes. BP in the *Clock* mutant mice (*Clock*<sup>km</sup>) is significantly higher than wild type (WT) during the light period. HR in the *Clock*<sup>km</sup> is significantly lower than WT during the dark period. Adrenalectomy induces the disappearance of significant difference in the amplitude of BP and HR between the *Clock*<sup>km</sup> and WT. Concentration of plasma aldosterone in the *Clock*<sup>km</sup> is lower than that in WT. On the other hand, plasma vasopressin in the *Clock*<sup>km</sup> is higher than that in WT. It is possible that the altered function of water balance, which is caused by the lack of normal *Clock* gene, may induce the non-dipping circadian profile of BP and HR.

Sleep and circadian system have important roles on the cardiovascular function. It is necessary to continue physiological *in-vivo* chronic experiments, in order to clarify the interaction between sleep or circadian system and other factors relating to the cardiovascular diseases, such as TNF- $\alpha$ , PAI-1 or IL-6 and so on.

Key words : blood pressure, sleep, circadian, clock gene, hypertension, apnea.